

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-168692

(43)公開日 平成5年(1993)7月2日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 L 27/00 | F | 7038-4C | | |
| | J | 7038-4C | | |
| A 6 1 C 8/00 | Z | 7108-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数5(全 20 頁)

| | | | |
|-------------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平4-152280 | (71)出願人 | 000190943 新田ゼラチン株式会社 大阪府大阪市中央区本町1丁目8番12号 |
| (22)出願日 | 平成4年(1992)6月11日 | (72)発明者 | 萬代 佳宜 大阪府八尾市二俣2丁目22番地 新田ゼラチン株式会社大阪工場内 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平3-154940 | (72)発明者 | 永富 功治 大阪府八尾市二俣2丁目22番地 新田ゼラチン株式会社大阪工場内 |
| (32)優先日 | 平3(1991)6月26日 | (72)発明者 | 南川 和彦 大阪府八尾市二俣2丁目22番地 新田ゼラチン株式会社大阪工場内 |
| (33)優先権主張国 | 日本(JP) | (74)代理人 | 弁理士 松本 武彦 |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体硬組織修復用硬化性材料

(57)【要約】

【目的】 練和操作性に優れ、ペーストの均一な充填性に優れ、適度な硬化時間に調節可能であり、生体に充填した直後の充填部近傍のpHが弱塩基性域であり、生体硬組織と一体化しうる生体硬組織修復用硬化性材料を提供する。

【構成】 このような生体硬組織修復用硬化性材料は、少なくともリン酸四カルシウムおよびリン酸水素カルシウムからなる粉成分と、第二リン酸根および有機酸根を含む液成分との組み合わせからなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくともリン酸四カルシウムおよびリン酸水素カルシウムからなる粉成分と、第二リン酸根および有機酸根を含む液成分との組み合わせからなる生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項2】 液成分が、第二リン酸ナトリウムおよび第二リン酸カリウムのうちの少なくとも1種と、クエン酸およびリンゴ酸のうちの少なくとも1種とを含む緩衝溶液である請求項1記載の生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項3】 増粘剤を含む請求項1または2記載の生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項4】 増粘剤が、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリグルタミン酸、ポリグルタミン酸塩およびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる少なくとも1種である請求項3記載の生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項5】 X線造影剤を含む請求項1から4までのいずれかに記載の生体硬組織修復用硬化性材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、骨欠損部や骨空隙部の修復に用いる接着または固着用の医科用セメント、歯科用覆髄用セメント、歯科用根管充填用セメント等として利用される生体硬組織修復用硬化性材料に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、整形外科領域において骨欠損部および骨空隙部の修復に用いられている接着または固着用の医科用セメントとして、シアノアクリレート系接着剤やメタクリル酸メチル重合体-メタクリル酸メチルモノマー系の骨セメントが使用されている。しかし、これらの生体外の高分子化合物は、生体との適合性が少なく長時間体内にあっても硬組織との一体化はできない。一方、歯科治療において根管充填治療としては、水酸化カルシウム系糊材を根管に充填する方法や、酸化亜鉛ユージノールセメントをガッタバーチャポイントと併用して根尖部を封鎖する方法が代表的である。ところが、水酸化カルシウム系糊材では充填した近傍においてpHが強塩基性となるため刺激を伴う等の問題がある。また、酸化亜鉛ユージノールセメントは高い細胞毒性を持つことが多方面より指摘されている。

【0003】近年、リン酸カルシウム化合物のハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ：水酸アパタイトまたはHApとも言う)が生体との親和性に優れているとの理由から、骨欠損部および骨空隙部の修復用の材料としてハイドロキシアパタイトの顆粒、ブロック体、多孔体が臨床利用され出しており、様々な報告がなされている。

【0004】しかし、これらハイドロキシアパタイトからなる材料を骨欠損部や骨空隙部に充填しても切開した

部位から充填物が漏出しやすい。これは、ハイドロキシアパタイトが生体に対して無害ではあるが長時間体内にあっても硬組織との一体化はできないからである。また、ハイドロキシアパタイトは上記セメント材料の粉成分の代替品にはならない。これは、ハイドロキシアパタイトが乾式合成製品または湿式合成製品のいずれであっても硬化反応を起こさないためである。

【0005】セメントタイプの材料、すなわち硬化性材料の特徴は、一般のセラミックス(焼結体)にはない、硬化性、接着性、複雑形状にも対応できる成形性など、材料として利用するうえできわめて大きな可能性を持っていることである。このため、生物学的に活性なリン酸カルシウム化合物を使用した硬化性材料が検討されており、リン酸カルシウムが水和反応により硬化していく凝結硬化型の硬化性材料と、リン酸カルシウムが液成分中に多量に含まれている有機酸またはカルボキシル基含有重合体とキレート結合を形成して硬化していくキレート硬化型の硬化性材料が提案されている。

【0006】凝結硬化型の硬化性材料は、リン酸カルシウム化合物が水中では水和反応を起こして凝結し、最終的にハイドロキシアパタイトまたはリン酸八カルシウム($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O} : \text{OCP}$ とも言う)に転化するという現象により硬化するので、硬化のために有機酸を多量に使用する必要がない。このため、凝結硬化型の硬化性材料は、有機酸によるpHの低下が起こらない。

【0007】生物学的に活性なリン酸カルシウム化合物は、たとえば、生体内や口腔内において生体硬組織の主要成分であるハイドロキシアパタイトへ徐々に転化し、しかも、生体硬組織と一体化しうるものであり、具体的には、 α -リン酸三カルシウム($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (α 型)： α -TCPとも言う)、リン酸四カルシウム($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} : \text{TeCP}$ または4CPとも言う)などが例示される。これらのリン酸カルシウム化合物を用いた水硬性リン酸カルシウム組成物が種々提案されている。

【0008】リン酸四カルシウムを用いた凝結硬化型の硬化性材料としては、たとえば、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムとの混合物からなる凝結硬化型の歯科修復用ペーストが提案されている(米国特許第4518430号)。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】従来の凝結硬化型の硬化性材料は、練和操作性が悪く、ペースト(ペーストは、セメント泥または練和物とも言う)が均一に広がらないため充填箇所均一に充填できない(充填性が悪い)という問題がある。硬化性材料は、一般に、硬化時間の長短を調節するのに粉成分と液成分の比率を適宜変えている。硬化時間を短縮するために粉成分の分量を増やすと、凝結硬化型の硬化性材料の練和操作性や充填性

がさらに悪くなる。

【0010】このため、粉成分と液成分を非常に限られた範囲の比率で練和しなければ所期の効果が発揮されない硬化性材料は実用困難である。発明者らの研究によれば、従来の凝結硬化型の硬化性材料は硬化していくときにペースト近傍のpHが酸性域または強塩基性域になるため生体に刺激を与えることがわかった。

【0011】この発明は、練和操作性に優れ、ペーストの充填性に優れ、硬化時間の調節が可能で、生体に充填した直後の充填部近傍のpHが弱塩基性であり、生体硬組織と一体化しうる、生体硬組織修復用硬化性材料を提供することを課題とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、この発明は、少なくともリン酸四カルシウムおよびリン酸水素カルシウムからなる粉成分と、第二リン酸根および有機酸根を含む液成分との組み合わせからなる生体硬組織修復用硬化性材料を提供する。この発明で用いられるリン酸四カルシウム粉末は、化学式 $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ で表されるリン酸カルシウム化合物である。その製造方法には特に限定はなく、いかなる方法で製造したものであってもよい。たとえば、Ca源として、 CaCO_3 、 CaO 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ などが、P源として、 P_2O_5 、 H_3PO_4 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 、 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 、CaとPの両方を含有する $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 CaHPO_4 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 等が挙げられ、CaとPのモル比を $\text{Ca}/\text{P}=2$ となるように組み合わせることによって種々の製造方法が考えられるが、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を焼成して得られた $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ と、 CaCO_3 を焼成して得られた CaO を1:2モル比にて混合した後、焼成する乾式製造方法が好ましい。この乾式製造方法により作られたリン酸四カルシウム粉末はセメント用粉材として好ましい。

【0013】この発明で用いられるリン酸水素カルシウムは、2水和物($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:DCPDとも言う。鉱物名はブラッシャイト)でも無水物(CaHPO_4 :DCPAとも言う。鉱物名はモネタイト)でも使用される。リン酸水素カルシウムも製造方法に特に制限はないが、日本薬局方が好ましい。この発明において、粉末成分としては、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムの2種だけでもよいし、リン酸四カルシウム、リン酸水素カルシウム、および、他のリン酸カルシウム化合物の3種以上の混合物でもよい。このような他のリン酸カルシウム化合物としては、たとえば、ハイドロキシアパタイト、炭酸アパタイト、 α -リン酸三カルシウム、 α' -リン酸三カルシウム、 γ -リン酸三カルシウム、 β -リン酸三カルシウム、リン酸八カルシウムなどが挙げられる。

【0014】リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムの比率は、たとえば、リン酸四カルシウムとリン酸水

素カルシウムの混合物中のカルシウムとリンのモル比(Ca/P比と呼ぶ)が1.16~1.95の範囲内となるように設定するのが好ましく、1.28~1.91の範囲内となるように設定するのがより好ましい。この範囲を外れるとセメントの硬化時間が長くなるおそれがある。

【0015】リン酸四カルシウムおよびリン酸水素カルシウムの合計重量と他のリン酸カルシウム化合物の比率は、たとえば、(リン酸四カルシウム+リン酸水素カルシウム)/他のリン酸カルシウム化合物=0.5以上のモル比が好ましく、1以上がより好ましい。この範囲を外れるとセメントの硬化時間が長くなるおそれがある。

【0016】この発明では、粉成分の粒子径は特に制限されないが、硬化性材料の練和操作性の練り易さをできるだけ向上させたり、あるいは、硬化性材料の硬化速度をできるだけ速めたりするという点からは、平均粒子径 $50\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $0.1\sim 20\mu\text{m}$ の範囲がさらに好ましい。上記粉成分の練和に用いる液成分は、第二リン酸根と有機酸根を含む水溶液である。第二リン酸根の供給源としては、たとえば、第二リン酸ナトリウム、第二リン酸カリウム、第二リン酸アンモニウムなどの水溶性第二リン酸塩から選ばれる1種または2種以上が挙げられる。有機酸根の供給源としては、たとえば、クエン酸、リンゴ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、フマレイン酸、乳酸、酢酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸、アコニット酸、コハク酸、アクリル酸の単独重合体、アクリル酸とイタコン酸の共重合体などの有機酸またはカルボキシル基を持つ高分子化合物またはその塩などから選ばれる1種または2種以上が挙げられるが、生体内での代謝回路であるクエン酸回路で生じる有機酸またはその塩が好ましい。

【0017】液成分中の第二リン酸根の濃度は、第二リン酸塩として $1\text{mM}\sim 2\text{M}$ が好ましく、 $20\sim 500\text{mM}$ がより好ましい。液成分中の有機酸根の濃度は、有機酸または有機酸と有機酸塩の合計量として $1\text{mM}\sim 2\text{M}$ が好ましく、 $1\sim 500\text{mM}$ がより好ましい。これらの範囲よりも低濃度だと、セメントの硬化速度が遅すぎるおそれがあり、高濃度だと、セメントの硬化速度が速すぎるおそれがある。

【0018】第二リン酸塩と有機酸および/または有機酸塩とは、(第二リン酸塩のモル濃度)/(有機酸および/または有機酸塩の合計のモル濃度)が $0.02\sim 1.42$ の範囲となるような混合割合で使用されるのが好ましく、そのモル濃度比が $0.04\sim 7.1$ の範囲となるような混合割合で使用されるのがより好ましい。モル濃度比が前記範囲を外れると液成分が緩衝能を持たないおそれがあり、前記範囲を下回るとペースト近傍のpHを弱塩基性に維持できないおそれがあり、前記範囲を上回ると練和操作性が悪くなるおそれがある。

【0019】前記液成分は、たとえば、第二リン酸ナト

リウムおよび第二リン酸カリウムのうちの少なくとも1種と、クエン酸およびリンゴ酸のうちの少なくとも1種とを含む緩衝溶液である。この発明の硬化性材料は、たとえば、上記粉成分と液成分が、粉成分の重量/液成分の重量=0.5~4、好ましくは1~2.4の比率で練和される。この範囲を外れて粉が多い場合には粉の全量を液と混ぜ合わせることができないおそれがあり、液が多い場合にはペーストの流動性が大きくなり、成形ができなかったり硬化しなかったりするおそれがある。

【0020】この発明の硬化性材料は、必要に応じて、増粘剤を含んでもよい。これは、ペーストの成形性または均一な充填性を向上させるためである。増粘剤としては、たとえば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリグルタミン酸、ポリグルタミン酸塩、ポリアスパラギン酸、ポリアスパラギン酸塩等の水溶性高分子などから選ばれる1種または2種以上が挙げられるが、水への溶解性および粘性の面からはカルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリグルタミン酸およびポリグルタミン酸塩から選ばれる少なくとも1つが好ましい。増粘剤は、粉成分に混合されたり、液成分に混合されたり、練和中のペーストに混合されたりすることができる。増粘剤の使用割合は、増粘剤の種類によって異なり、たとえば、上記例示の増粘剤のうち、ポリグルタミン酸とポリグルタミン酸塩は液成分全体の重量に対して0.5~15重量%の割合で使用されるのが好ましく、1~10重量%の割合で使用されるのがより好ましく、ポリグルタミン酸とポリグルタミン酸塩以外のものは液成分全体の重量に対して0.5~10重量%の割合で使用されるのが好ましく、0.5~5重量%の割合で使用されるのがより好ましい。

【0021】この発明の硬化性材料は、必要に応じて、X線造影剤を含んでもよい。これは、硬化性材料のペーストの充填をモニターしながら行ったり、充填後の変化を追跡したりすることができるという理由による。X線造影剤としては、たとえば、硫酸バリウム、次炭酸ビスマス（オキシ炭酸ビスマス）、ヨードホルム、バリウムアパタイト、チタン酸バリウムなどから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。X線造影剤は、粉成分に混合されたり、液成分に混合されたり、練和中のペーストに混合されたりすることができ、たとえば、粉成分全体の重量に対して5~30重量%の割合で使用されるのが好ましい。

【0022】この発明の硬化性材料は、上述の必須成分および任意成分に加えて、たとえばセルロース以外の多糖類としてデンプン、グリコサミノグリカン、アルギン酸、キチン、キトサン、ヘパリンなどを、蛋白質類としてコラーゲン、ゼラチンおよびこれらの誘導体などを、また、抗リウマチ治療剤、抗炎症剤、抗生物質、抗腫瘍

剤、骨誘導因子、タンニン酸、カテキンなどのタンニン酸誘導体、レチノイン酸、レチノイン酸誘導体、Decapentaplegic-Vg-related family (DVRgene familyとも言う)、TGF- β 1、TGF- β 2、および、TGF- β Family なども含む。

【0023】この発明の硬化性材料は、通常の医科用または歯科用分野で使用されている硬化性材料と同様にして使用される。たとえば、上述の必須成分および必要に応じて含まれる任意成分を練和してペーストとされる。このペーストはたとえば5~30分間で硬化してしまい変形できなくなるので、それまでの間にこのペーストを、たとえば、通常のやり方にしたがって患部へ充填する。充填されたペーストは、生体内または口腔内の環境下で硬化した後、たとえば1日間で完全にヒドロキシアパタイトへ転化し、その硬化物が一部新生骨に置換され、生体硬組織と一体化する。

【0024】この発明の硬化性材料は、たとえば、接着または固着用の医科用セメント、歯科用覆髄用セメント、歯科用根管充填用セメントなどとして使用される。この発明の硬化性材料を上述の用途に利用した場合、練和操作性は従来の硬化性材料よりも優れており、ペーストの充填性に優れ、セメント硬化時間は数分以上から調節可能で、ペーストの近傍pHは初期から弱塩基性で安定化し、ペースト自体が生体内または口腔内で短期間のうちにヒドロキシアパタイトへ転化し、充填した近傍部に新生骨など生体硬組織の形成を促進し、しかもペースト表面が新生骨に置換されるため、硬組織とペーストが接触する面（界面）が認識できなくなるようになり一体化するなどの点で従来の硬化性材料よりも優れている。

【0025】

【作用】この発明の硬化性材料は、粉成分が少なくともリン酸四カルシウムおよびリン酸水素カルシウムを含んでいることにより、短時間のうちにヒドロキシアパタイトへ転化する。液成分が第二リン酸根と有機酸根とを含んでいることにより、材料の硬化時間の短縮ならびに材料が硬化する初期段階からpHが弱塩基性域（たとえば、pH8.0~9.0）におさまる、そのpH領域で安定化する。

【0026】

【実施例】以下に、この発明の具体的な実施例および比較例を示すが、この発明は下記実施例に限定されない。

〔測定方法〕

（1） 平均粒子径

得られた粒子をイソプロピルアルコールに分散させて、粒度分布計（CAPA-700、堀場製作所社製）で測定した。測定原理は遠心沈降法で行った。

（2） 構造

粉末X線回折装置（MXP³、マックスサイエンス社製）を用いて、製造したリン酸四カルシウム粉末と硬化性材

料の練和硬化による反応生成物の構造を同定した。

(3) 硬化性材料の硬化時間

ISO (International Organization for Standardization: 国際標準化機構) 規格の歯科用根管充填材料の硬化時間測定方法に準じた。すなわち、硬化性材料を1分間練和したもの(ペースト)を直径10mm、高さ2mmのリングに満たし、練和開始から2分後に室温37℃、相対湿度95%以上の環境下で荷重100g、直径2mmのギルモア針を用いて測定し圧痕がつかなくなるまでの時間を硬化時間とした。測定は2時間までとし、2時間を越えるものは「硬化せず」という表現で示した。

(4) ペースト近傍のpH

コンパクト・ピーエイチ・メーター (COMPACT pH METER) (商品名「CARDY」、堀場製作所製)を用いて測定した。まず初めに、コンパクト・ピーエイチ・メーターのセンサーの上に吸水紙を載せ、蒸留水を2～3滴注いで紙を湿らせた。次に、湿らせた吸水紙の上に、硬化性材料を1分間練和したもの(ペースト)を流し込み、練和開始から3分後、5分後、10分後、15分後、20分後にそれぞれ常温下で測定したpH値を、ペースト近傍のpHとした。

(5) 練和操作性

ペーストが、練和中に練和用ヘラに付着する材料は、「操作性良好」とし、その他は、触感によって判定した。

(6) 生体硬組織との一体化

SDラットの下顎第一臼歯の歯根管部へペーストを直接

覆髄剤として充填して飼育後、屠殺して通法に従って切片を作製し、根管部歯髄での石灰化を指標として病理組織学的に評価を行った。

〔粉成分の調製例1〕リン酸水素カルシウム2水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、保栄薬工株式会社製、日本薬局方品)を1100℃で焼成することにより得られたピロリン酸カルシウム ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) と、沈降炭酸カルシウム (CaCO_3 、恵美須薬品化工株式会社製、日本薬局方品)を1100℃で焼成することにより得られた酸化カルシウムとを1:2のモル比にて混合した後、この混合物を1400℃で焼成した。得られた焼成物をボールミルで粉碎し、分級により粒子径32μm以下の粒子を回収した。このように調製した粉末を粉末X線回折装置で同定確認を行ったところ、JCPDSカード番号25-1137のリン酸四カルシウムピークにすべて一致しており、純粋なリン酸四カルシウムであることが確認された。

【0027】このリン酸四カルシウム(平均粒子径9.2μm)と、粒子径32μm以下の粒子に分級されたリン酸水素カルシウム(平均粒子径5.8μm:上記リン酸水素カルシウム2水和物)を下記表2～4に示すモル比で混合し、粉成分(粉材試料)とした。

〔液成分の調製〕表1に示す成分を同表に示す濃度で含む水溶液を調製し、以下の実施例および比較例で使用した。

【0028】

【表1】

| 第二リン酸ナトリウム-クエン酸系緩衝溶液 | | | | |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 番 号 | I | II | III | IV |
| M/5- Na_2HPO_4 (ml) | 10.30 | 12.63 | 16.47 | 19.45 |
| M/10-クエン酸 (ml) | 9.70 | 7.37 | 3.53 | 0.55 |
| pH | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 |

【0029】

－実施例1～9、12～15および比較例1～3－
表2～4に示す粉成分と液成分を同表に示す粉液重量比(粉成分重量/液成分重量)で組み合わせて硬化性材料を得た。

－比較例4－

実施例1において、液成分として蒸留水を用いたこと以外は実施例1と同様にして硬化性材料を得た。

【0030】－比較例5－

組成: 0.1M-グリシン+0.1M-NaCl…3.0ml
0.1N-HCl…7.0ml

－比較例7－

実施例2において、液成分として下記組成の第二クエン酸ナトリウム-HCl系緩衝溶液(pH4.89)を用

実施例1において、液成分として20mM-オルトリン酸水溶液を用いたこと以外は実施例1と同様にして硬化性材料を得た。

－比較例6－

実施例2において、液成分として下記組成のグリシン-NaCl-HCl系緩衝溶液(pH1.42)を用いたこと以外は実施例2と同様にして硬化性材料を得た。

【0031】

いたこと以外は実施例2と同様にして硬化性材料を得た。

【0032】

組成： 0.1M-第二クエン酸ナトリウム…9.5ml
0.1N-HCl…0.5ml

－比較例8－

実施例2において、液成分として下記組成のグリシン-
NaCl-NaOH系緩衝溶液(pH11.25)を用

いたこと以外は実施例2と同様にして硬化性材料を得
た。

【0033】

組成： 0.1M-グリシン+0.1M-NaCl…5.0ml
0.1N-NaOH…5.0ml

－実施例10－

表3に示すモル比の粉成分と、2.5wt%のカルボキシ
メチルセルロースナトリウム(表中、「CMCNa」で
示す)を含有させた第二リン酸ナトリウム-クエン酸系
緩衝溶液(pH5.0)とを粉液重量比=1.4で組み
合わせて硬化性材料を得た。

【0034】－比較例9－

実施例10において、液成分として2.5wt%のカルボ
キシメチルセルロースナトリウムを含有させた蒸留水
を用いたこと、および、粉液重量比=1.0にしたこと以
外は実施例10と同様にして硬化性材料を得た。

－実施例11－

実施例10において、X線造影剤(化合物名…ヨードホ
ルム)を粉成分全体重量に対して30重量%の割合で用
いたこと以外は実施例10と同様にして硬化性材料を得

た。

【0035】－比較例10－

粉成分として水酸化カルシウムを、液成分として生理的
食塩水を用いた硬化性材料を得た。

－実施例16～30および比較例11～20－

実施例1～15および比較例1～10の各硬化性材料を
練和して、練和操作性、硬化時間、ペースト近傍のpH
を上述のようにして調べた。結果を表2～4に示した。

【0036】表中、リン酸水素Caはリン酸水素カルシ
ウム、第二リン酸Naは第二リン酸ナトリウム、第二リ
ン酸Kは第二リン酸カリウム、第二クエン酸Naは第二
クエン酸ナトリウムである。

【0037】

【表2】

| 粉成分 | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 | 実施例 6 | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 |
|---------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:3 | 3:1 | 1:5 | 5:1 |
| 液成分 | I | I | II | III | IV | I | I | I | I |
| 粉液重量比 | 1.0 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 |
| 練和操作性 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 |
| 硬化時間 | 1時間 45分 | 45分 間 | 18分 間 | 8分間 | 7分間 | 38分 間 | 45分 間 | 36分 間 | 41分 間 |
| ペースト 近傍のPH | 練和3分後 | | 8.03 | 8.61 | 8.59 | 9.08 | 8.77 | 8.57 | 7.70 |
| | 練和20分 後 | | 8.58 | 8.80 | 8.81 | 8.98 | 8.63 | 8.66 | 8.31 |

| | | 実施例 10 | 実施例 11 | 実施例 12 | 実施例 13 | 実施例 14 | 実施例 15 |
|---------------|-----------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 粉成分 (モル比) | 4CP | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | リン酸水素Ca | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | HAp | — | — | 1 | — | — | — |
| | ヨードホルム (重量%) | — | 30 | — | — | — | — |
| 液成分 (wt%) | 第二リン酸Na | 表1の 組成I | 表1の 組成I | 表1の 組成I | 10 | — | 10 |
| | 第二リン酸K | | | | — | 10 | — |
| | クエン酸 | | | | 5 | 5 | — |
| | マロン酸 | | | | — | — | 5 |
| その他の成分 | | CMCNa | CMCNa | CMCNa | CMCNa | CMCNa | CMCNa |
| 粉液重量比 | | 1.4 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| 練和操作性 | | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 普通 |
| 硬化時間(分) | | 42 | 53 | 46 | 9 | 10 | 14 |
| ペースト 近傍のpH | 練和3分後 | 8.40 | 8.51 | 8.26 | 7.61 | 7.81 | 7.87 |
| | 練和20分 後 | 8.76 | 8.78 | 8.62 | 8.07 | 8.20 | 7.94 |

【0039】

【表4】

| 粉成分 | 4CP:リン酸水素カルシウムのモル比 | 比較例1 | 比較例2 | 比較例3 | 比較例4 | 比較例5 | 比較例6 | 比較例7 | 比較例8 | 比較例9 | 比較例10 |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|--------------|-------|---|-------------------|-----------------|--------------------|-------|----------|
| | | 1:0 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 水酸化カルシウム |
| 液成分 | | 表1の組成I | 0.2M-第二リン酸ナトリウム水溶液 | 0.1M-クエン酸水溶液 | 蒸留水 | 20mM-H ₃ PO ₄ 水溶液 | グリシン-NaCl-HCl系緩衝液 | 第二リン酸-NaHCl系緩衝液 | グリシン-NaCl-NaOH系緩衝液 | 蒸留水 | 生理食塩水 |
| その他の成分 | | — | — | — | — | — | — | — | — | CMCNa | — |
| 粉液重量比 | | 1.6 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.0 | 1.4 |
| 練和操作性 | | 悪い | 悪い | 悪い | 悪い | 悪い | 普通 | 普通 | 普通 | ままこ形成 | 普通 |
| 硬化時間 | | 硬化せず | 28分間 | 硬化せず | 硬化せず | 硬化せず | 44分間 | 53分間 | 29分間 | — | 硬化せず |
| ペースト近傍のpH | 練和3分後 | 6.76 | 9.11 | 5.70 | 12.19 | 11.48 | 12.31 | 12.53 | 12.69 | — | 12.89 |
| | 練和20分後 | 6.76 | 8.98 | 7.01 | 12.42 | 12.30 | 12.59 | 12.78 | 12.71 | — | 12.97 |

【0040】表2～4にみるように、実施例の硬化性材料は、練和操作性が良好で、硬化時間が最短で7分間以上で調節可能であり、ペースト近傍のpHが練和開始から硬化の初期段階において弱塩基性域であった。図1には、実施例1および比較例4、5の硬化性材料のペーストを温度37℃、相対湿度95%以上の雰囲気中に16時間放置して得られた硬化物についての粉末X線回折装置での同定結果を示した。

【0041】図2には、実施例1および比較例4、5の硬化性材料の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示した。図3には、実施例2、5および比較例6～8の硬化性材料の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示した。第二リン酸

ナトリウムクエン酸緩衝溶液(pH5.0)で練和した硬化性材料(実施例1)は、図2の曲線1にみるように、練和開始20分後、ペースト近傍pHは弱塩基性(pH8.5付近)で安定化した。また、この硬化性材料は、図1の曲線11にみるように、練和開始16時間後には粉成分が結晶性の悪いハイドロキシアパタイトに転化していた。一方、液成分として蒸留水(比較例4:図2の曲線2)または20mM-オルトリン酸水溶液(比較例5:図2の曲線3)を用いた硬化性材料は、練和開始20分後にペースト近傍pHは強塩基性(pH12.5付近)で安定化した。また、練和開始16時間後の粉成分には変化がなかった(比較例4:図1の曲線12、比較例5:図1の曲線13)。なお、図1の曲線1

4は、実施例1で用いた粉成分の結果である。

【0042】第二リン酸ナトリウム-クエン酸緩衝溶液（pH5.0からpH8.0まで調整）で練和した硬化性材料（実施例2～5）は、緩衝溶液のpHが5.0の時には硬化時間が長く、緩衝溶液のpHが8.0の時には硬化時間が短くなり、溶液のpHが塩基性に傾くほど硬化時間が短くなる傾向を示した。また、ペースト近傍のpHは、いずれのpHの溶液の場合でも練和20分後には弱塩基性（pH8.0～9.0）で安定化した（図3の曲線4：実施例2、曲線5：実施例5）。一方、液成分としてグリシン-NaCl-HCl系緩衝溶液、グリシン-NaCl-NaOH系緩衝溶液、第二クエン酸ナトリウム-HCl系緩衝溶液をそれぞれ用いた場合には、1時間以内で硬化はしたが、ペースト近傍のpHはいずれの緩衝溶液でも20分後には強塩基性（pH12.5～13.0）で安定化した（図3の曲線6：比較例6、曲線7：比較例7、曲線8：比較例8）。

【0043】液成分として2.5wt%のカルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させた蒸留水を用いた場合には、硬化性材料を練和中にママコとなり、操作感が悪かった（比較例9）。次に、実施例2、10、11、13、14および比較例10の硬化性材料について生体硬組織との一体化を、実施例2、10、11、13、14および比較例4、5について粉末X線回折による硬化物の同定を下記のようにして調べた。

【0044】生体硬組織との一体化は、硬化性材料（セメント材料）をSDラットの歯根管部へ直接覆髄剤として充填した時の歯髄反応を病理組織学的に評価するというやり方で調べ、根尖病変の有無、石灰化の有無（石灰化している場合には、開始時期と歯根管部での場所も）を見た。これらの結果を、現在歯科領域で覆髄剤として使用されている、水酸化カルシウムを粉成分とする硬化性材料（比較例10）と対比した。

【0045】すなわち、SDラット下顎第一臼歯の髓室を#1/2ラウンドバー（歯科用の回転式切削器械で電気エンジン用切削工具の1種）で開拡し（臼歯に穴を開けて歯髄腔まで貫通させ）、歯冠部歯髄を機械的に除去した歯髄腔に材料を填入してグラスアイオノマーセメント（金属性修復材の合着、裏装または前歯の充填材などとして用いられている歯科用セメントの1種）で封鎖した。また、滅菌綿球を填入し実験終了期間まで歯髄腔を開拡したものをコントロール（Control）とした。飼育後

1、2、3、4、5週間後にラットを屠殺して、下顎骨を取り出し、脱灰後、通法に従ってパラフィン包埋し、約5 μ mの連続切片を作製してヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理組織学的に検索した。

【0046】粉末X線回折による硬化物の同定は、硬化性材料を練和した後、温度37℃、相対湿度95%以上の雰囲気中に16時間放置してから粉末X線回折装置にかけ、粉末成分の変化の有無を見た。結果として、コントロールでは経時的に歯髄は壊死し、4週間後には根尖病変が形成されていた。一方、実施例2、10、11、13、14の硬化性材料では、いずれも、3週間後に根管壁への硬組織の著しい添加が認められ、5週間後に根管全体が硬組織で閉鎖されていた。また、この実施例の系では実験期間中、歯髄組織の炎症や壊死は認められなかった。次に、比較例10の水酸化カルシウムを生理的食塩水で練和した硬化性材料では、2～4週間後に根管上部の歯冠部側で石灰化しており、デンティンブリッジ（象牙質様構造を有する硬組織の学術名）を形成していた。ところが、3週間後以降のものには根管中部で充血が見られた。また、粉末X線回折により、実施例でのいずれの硬化物も16週間後にはHApに転化していた。ここで、水酸化カルシウムによって形成されるデンティンブリッジは、いずれ必要となることが多い機械的根管処置を困難にする構造であり、必ずしも望ましい歯髄反応とは言えない。これに対し、この発明の生体硬組織修復用硬化性材料では、上述のように根管全体が硬組織で閉鎖されていたので、硬組織の形成を誘導する特性を利用した接着または固着用の医科用セメント、歯科用覆髄用セメント、歯科用根管充填用セメント等として有用である。

〔粉成分の調製例2〕粉成分の調製例1において、平均粒子径15.8 μ mのリン酸四カルシウムと平均粒子径5.9 μ mのリン酸水素カルシウムを1：1のモル比で混合したこと以外は調製例1と同様にして粉成分（この粉成分をTeDCPDと言う）を作り、下記の実施例と比較例に用いた。

【0047】—実施例31～35—

TeDCPDと表5に示す緩衝溶液とを組み合わせてこの発明の硬化性材料を得た。

【0048】

【表5】

| 第二リン酸ナトリウム-クエン酸系緩衝溶液 | | |
|----------------------|--|--|
| 番 号 | (1) | (2) |
| 組成と pH値 | 0.2M- Na_2HPO_4 水溶液 10.30mlと 0.1M-クエン酸水溶液 9.70ml の 混合液 (pH: 5) | 0.4M- Na_2HPO_4 水溶液 10.30mlと 0.2M-クエン酸水溶液 9.70ml の 混合液 (pH: 5) |
| 第二リン酸ナトリウム-リンゴ酸系緩衝溶液 | | |
| 番 号 | (3) | (4) |
| 組成と pH値 | 0.2M- Na_2HPO_4 水溶液 10.30mlと 0.1M-リンゴ酸水溶液 9.70ml の 混合液 (pH: 5.8) | 0.4M- Na_2HPO_4 水溶液 10.30mlと 0.2M-リンゴ酸水溶液 9.70ml の 混合液 (pH: 5.8) |
| 第二リン酸カリウム-クエン酸系緩衝溶液 | | |
| 番 号 | (5) | |
| 組成と pH値 | 0.4M- K_2HPO_4 水溶液 10.30mlと0.2M-クエン酸水溶液 9.70ml の混合 液 (pH: 5) | |

【0049】-比較例21~27-

TeDCPDと表6、7に示す液成分とを組み合わせ
練和用材料を得た。実施例31~35および比較例21
~27の材料を表6および7に示す粉液重量比(粉成分
重量/液成分重量)で練和して、練和操作性、硬化時
間、ペースト近傍のpH(練和開始から5分後と20分

後)を上述のようにして調べた。結果を表6、7に示し
た。練和操作性の結果のうち「非常に良好」とは練和時
に粘りが出たことを示す。

【0050】

【表6】

| | | 実施例3 1 | 実施例3 2 | | | | |
|--------------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| 液 成 分 | | 表5の組成 (1) | 表5の組成 (2) | 表5の組成 (2) | 表5の組成 (2) | 表5の組成 (2) | |
| 粉液重量比 | | 1. 6 | 1. 0 | 1. 6 | 2. 0 | 2. 4 | |
| 練和操作性 | | 非常に良好 | 良 好 | 非常に良好 | 非常に良好 | 普 通 | |
| 硬化時間 | | 4 0分 | 2 4分 | 2 0分 | 1 1分 | 1 0分 | |
| ペース ト近傍 のp H | 練和5分後 | 8. 5 9 | 8. 4 9 | 8. 6 2 | 8. 4 3 | 8. 4 6 | |
| | 練和20分後 | 8. 6 9 | 8. 6 0 | 8. 6 8 | 8. 5 6 | 8. 5 7 | |
| | | 実施例3 3 | 実施例3 4 | 実施例3 5 | 比較例2 1 | | 比較例2 2 |
| 液 成 分 | | 表5の組成 (3) | 表5の組成 (4) | 表5の組成 (5) | 蒸留水 | | 生理食塩水 |
| 粉液重量比 | | 1. 6 | 1. 6 | 1. 6 | 1. 0 | 1. 6 | 1. 6 |
| 練和操作性 | | 非常に良好 | 非常に良好 | 非常に良好 | 悪 い | 悪 い | 悪 い |
| 硬化時間 | | 1 0分 | 7分 | 1 4分 | 硬化せず | 2 6分 | 2 4分 |
| ペース ト近傍 のp H | 練和5分後 | 8. 4 7 | 8. 3 4 | 8. 5 1 | 12. 3 5 | 12. 5 0 | 12. 2 6 |
| | 練和20分後 | 8. 5 6 | 8. 3 9 | 8. 6 2 | 12. 4 8 | 12. 6 9 | 12. 4 0 |

【0051】

【表7】

| 液成分 | 比較例23 | | 比較例24 | 比較例25 | 比較例26 | 比較例27 |
|-----------|---|---|---|---|---|---|
| | 20mM-H ₃ PO ₄ 水溶液 | 0.2M-Na ₂ HP0 ₄ 水溶液 | 0.4M-Na ₂ HP0 ₄ 水溶液 | 0.2M-Na ₂ HP0 ₄ 水溶液 | 0.1M-Na ₂ HP0 ₄ 水溶液 | 0.2M-Na ₂ HP0 ₄ 水溶液 |
| 粉液重量比 | 1.0 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 |
| 練和操作性 | 悪い | 普通 | 普通 | 普通 | 良好 | 良好 |
| 硬化時間 | 硬化せず | 19分 | 6分 | 8分 | 硬化せず | 硬化せず |
| ペースト近傍のpH | 8.31 | 12.29 | 9.00 | 9.23 | 5.83 | 5.41 |
| | 8.34 | 12.17 | 9.04 | 8.73 | 6.33 | 5.52 |

【0052】比較例21～25と実施例31の材料のうち、粉液重量比が1.6である場合についてペースト近傍のpH挙動を図4に示した。図4中、31は実施例31、21は比較例21、22は比較例22、23は比較例23、24は比較例24、25は比較例25である。表6、7と図4に示された結果から次のことがわかる。

【0053】実施例31～35の硬化性材料は、練和中に粘りを生じ、練和開始直後からずっとペースト近傍のpHが弱塩基性域に保たれた状態で1時間以内に硬化し

た。練和中に粘りを生じると、練和がなめらかになって練和操作がやりやすくなる。粘りが生じたペーストは延びが良いため、均一な充填がより行いやすくなる。比較例21の材料は、蒸留水で練和したため、粉液重量比の数値にかかわらず練和操作性が悪くてペースト近傍のpH値が強塩基性域になっていた。

【0054】比較例22の材料は、生理食塩水で練和したため、練和操作性が悪くてペースト近傍のpH値が練和開始時から硬化終了後まで強塩基性域になっていた。比較例23の材料は、オルトリン酸水溶液で練和したため、粉液重量比1.0の時は硬化せず、粉液重量比1.6では硬化したが、そのペースト近傍のpH値が練和開始時から硬化終了後まで強塩基性域になっていた。比較例23の材料で粉液比=1.0の場合は、比較例5と同じなのでほぼ同じ結果を示すはずであるが、ペースト近傍のpH値が大きく異なっている。これは、平均粒子径の異なる粉成分を用いたためであると考えられる。

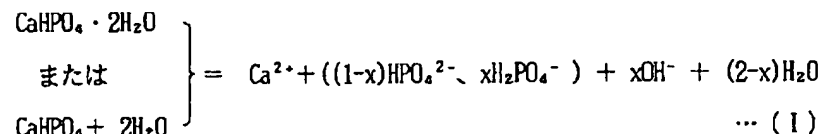
【0055】比較例21～23のように、近傍のpHが強塩基性を示すペーストを出血患部へ充填すると、溶血や充血を引き起こし、ペーストの硬化が阻害される。しかも、止血作用がないため、出血と共にペーストが患部から流出して使用不可能となる。比較例24および25の材料は、第二リン酸ナトリウム水溶液で練和したため、実施例31～35と比べると、練和操作のなめらかさが劣っており、ペースト近傍のpH値が初期の段階で塩基性が少し強くなっていた。

【0056】比較例26および27の材料は、クエン酸水溶液の濃度が希薄なため凝結硬化もキレート硬化も起こさず、全く硬化しなかった。実施例31、32および比較例21、23～27の材料を粉液重量比1.0で練和して、練和開始からの時間経過（3分後、5分後、10分後、15分後、20分後、25分後、30分後、40分後、50分後および60分後）によるペースト近傍のpH変動を調べ、結果をそれぞれ図5～12に示した。各図には、調製例2に用いたリン酸四カルシウム粉末およびリン酸水素カルシウム粉末をそれぞれTeDCPDの練和に用いたのと同じ液成分で練和したときのペースト近傍のpH変動を同様に調べて示した。これらの図中、曲線TeCPDがリン酸四カルシウム粉末を練和した場合のpH変動、曲線DCPDがリン酸水素カルシウム粉末を練和した場合のpH変動である。

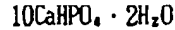
【0057】リン酸水素カルシウムは蒸留水中でI式：

【0058】

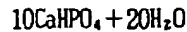
【化1】



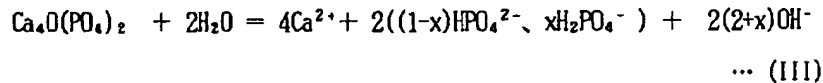
【0059】のように溶解して平衡に達する(図7参照)。この平衡液はリン酸水素カルシウムの飽和水溶液であってpH8.8と計算される。リン酸水素カルシウ



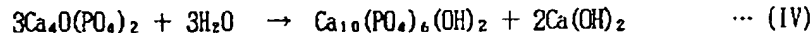
または



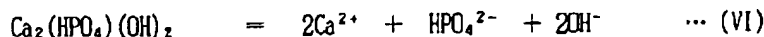
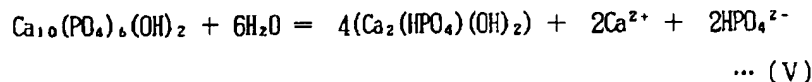
【0061】を起こしてハイドロキシアパタイトへ転化する。この平衡液はハイドロキシアパタイトに対して過飽和であるため、生成したハイドロキシアパタイトが析出する。II式で表される転化反応が進行するとハイドロキシアパタイトの析出とともに液のpH値が急激に低下し、リン酸水素カルシウムとハイドロキシアパタイトとの溶解度曲線の交差点付近(pH4.5付近)で平衡になる。このpH値で溶液が平衡になってしまうと、ハイ



【0064】のように溶解して平衡に達する(図7参照)。この平衡液はリン酸四カルシウムの飽和水溶液であって強塩基性(pH12以上)を示し、ハイドロキシアパタイトに対して過飽和である。リン酸四カルシウム



【0066】を起こしてハイドロキシアパタイトへ転化し、生成したハイドロキシアパタイトが析出する。IVで表される反応が進行すると水酸化カルシウムが生成するため液のpH値が上昇する。リン酸カルシウム類は、一般に酸性溶液に溶解しやすく、塩基性溶液に溶解しにくいため、液のpH値が上昇すると反応速度が低下し凝結



【0069】により溶解して平衡に達する。これらの反応によると、リン酸四カルシウムのハイドロキシアパタイトへの転化の際に生じる水酸化カルシウムも第二リン酸根が存在すれば、 $\text{Ca}_2(\text{HPO}_4)(\text{OH})_2$ を経由してハイドロキシアパタイトを生成することが可能である。図5および6にみるように、 Na_2HPO_4 -クエン酸系緩衝溶液で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH6.5付近から漸増しており、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH5.5付近で安定していたが、TeDCPDのペースト(実施例31および32)では練和開始時からずっと、曲線TeCPとDCPDの間にはなく、これらの曲線から大きく外れており、変動が小さく、弱塩基性(pH=8.5程度)で安定していた。

ムはこの平衡液中でII式のような水和反応:

【0060】

【化2】

ドロキシアパタイトはほとんど析出しなくなる。ハイドロキシアパタイトの析出を続けるためには、溶液のpHを弱塩基性域(たとえば、pH7.5~10)に保持する必要がある。

【0062】リン酸四カルシウムは蒸留水中でIII式:

【0063】

【化3】

がこの平衡液中でIV式のような反応:

【0065】

【化4】

硬化は期待できない。

【0067】ハイドロキシアパタイトは蒸留水中でVおよびVI式のような反応:

【0068】

【化5】

【0070】これに対し、 Na_2HPO_4 -クエン酸系緩衝溶液以外の液成分で練和した場合は以下のような問題があった。図7にみるように、蒸留水で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH12.3付近で、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH7.8付近でそれぞれ安定しており、TeDCPDのペースト(比較例21)では練和開始時からずっと、曲線TeCPとほぼ同じ挙動を示した。

【0071】図8にみるように、20mM- H_3PO_4 水溶液で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH8付近で安定しており、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH5.5前後でわずかに変動しており、TeDCPDのペ

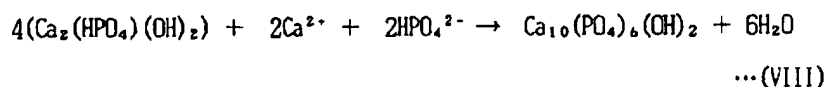
ースト(比較例23)では練和開始時からずっと、pH 8.3付近で安定していた。

【0072】図9にみるように、0.2M-Na₂HP O₄水溶液で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH9.4付近から増加しており、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH8.6付近で安定しており、TeDCPDのペースト(比較例24)では、初めのうちは曲線TeCPやDCPDの間にあり、その後、曲線DCPDと同じ挙動を示した。図10にみるように、0.4M-Na₂HPO₄水溶液で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH9.2付近から増加しており、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH8.7付近で安定しており、TeDCPDのペースト(比較例25)では、曲線TeCPやDCPDとは異なる挙動を示し、初めのうちはpH9.5付近で一時安定した後、低下し、pH9付近で安定した。

【0073】図11にみるように、0.1M-クエン酸水溶液で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH5.5付近から漸増しており、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH4前後でわずかに変動しており、TeDCPDのペースト(比較例26)では練和開始時からずっと、曲線TeCPとはほぼ同じ挙動を示した。

【0074】図12にみるように、0.2M-クエン酸水溶液で練和した場合のペースト近傍のpH値は、リン酸四カルシウム粉末のペーストではpH5付近から漸増しており、リン酸水素カルシウム粉末のペーストではpH3.4付近から漸増しており、TeDCPDのペースト(比較例27)では練和開始時からずっと、曲線TeCPと同じ挙動を示した。

【0075】図4と、図7～12とでは、TeDCPD



【0078】が進む。従来の技術の項で挙げた米国特許第4518430号に記載されている硬化性材料は、リン酸水素カルシウムとリン酸四カルシウムをたとえば希薄オルトリン酸水溶液で練和することにより、リン酸水素カルシウムおよびリン酸四カルシウムが水和反応を起こしてハイドロキシアパタイトに転化して凝結硬化するものである。この水和反応は、リン酸水素カルシウムとリン酸四カルシウムの溶解度曲線が交差するpH7.5付近で起こっている。リン酸カルシウム化合物の水和反応では、粉末の平均粒子径、練和液の濃度、粉液重量比のような条件が少し違えばペースト近傍のpHが大きく変動する。このため、リン酸水素カルシウムとリン酸四カルシウムの水和反応の際にペースト近傍のpHを7.

のペースト近傍のpH値の変動が異なっているが、これは、粉液重量比が異なっているためである。以上の結果から、練和液が弱酸性溶液だとTeDCPDのうちまずリン酸四カルシウムが溶解することが予想される。リン酸四カルシウムを第二リン酸ナトリウム-クエン酸系緩衝溶液で練和した場合、図5、6にみるように、練和開始時から1時間後のペースト近傍のpHが7付近であり、リン酸水素カルシウムを同じ緩衝溶液で練和した場合、練和開始時から1時間後のペースト近傍のpHが5.5付近であったことを考慮すると、リン酸四カルシウムの溶解(III式)が速くなったか、または、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムの溶解(III式とI式)が速くなったと考えられる。

【0076】溶液の最初からの溶質である第二リン酸ナトリウムとクエン酸、および、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムからの溶出物によって、I式とIII式で表される溶解が非常に短時間のうちに進むため、練和直後に平衡に達する。この平衡に達したときに溶液のpH値が8.5付近であると、上記II式で表される反応が進む。II式の反応は、pHが8.5付近の間はリン酸水素カルシウムがすべてハイドロキシアパタイトになるまで進行する。この反応で生じたH₃PO₄は、練和液中の第二リン酸ナトリウムとクエン酸と溶液平衡になる。さらにpH値が8.5付近であると、IV式の反応も進み、リン酸四カルシウムがハイドロキシアパタイトに転化する。このとき副生したCa(OH)₂は、リン酸水素カルシウムから生じたH₃PO₄、練和液の第二リン酸ナトリウムおよびクエン酸と溶液平衡になり、VII式およびVIII式で表される反応：

【0077】

【化6】

5付近に保つことは困難であり、保つことができるとしても前記条件が非常に限られる。図4と図8の比較例23の結果にみられるように、同じ濃度のリン酸水溶液でも粉液重量比が違えば、ペースト近傍のpHが大きく違っていた。

【0079】第二リン酸ナトリウム-クエン酸系緩衝溶液では、図4と図5の実施例31や図6の実施例32の結果に見られるように、粉液重量比や緩衝溶液の溶質濃度が違っていても、ペースト近傍のpHは何ら影響を受けずに、同じように安定するのである。表7にみるように、TeDCPDは、第二リン酸ナトリウム水溶液で練和した場合には6、8分で硬化しており、クエン酸水溶液で練和した場合には硬化していない。この結果から、

TeDCPDを第二リン酸ナトリウム－クエン酸系緩衝溶液で練和して硬化させる場合に硬化反応に必要なのは第二リン酸根であることがわかる。練和溶液のpH調整さらには溶質の濃度調整により、硬化時間の調節が可能である。このことは、第二リン酸根および有機酸根の濃度を上昇させることにより硬化が速くなったことでも実証された。

【0080】練和溶液が有機酸根を含有していることにより、若干ではあるが、カルシウムと有機酸根とのキレート反応が起こり、練和時に粘りが生まれてくる。

－実施例36～40－

調製例2で得られた粉成分と表8に示す液成分とを組み合わせてこの発明の硬化性材料を得た。

【0081】－比較例28，29－

調製例2で得られた粉成分と表8に示す液成分とを組み合わせて練和用材料を得た。実施例36～40および比較例28，29の材料を表8に示す粉液重量比（粉成分重量／液成分重量）で練和して、練和操作性、硬化時間、ペースト近傍のpH（練和開始から5分後と20分後）を上述のようにして調べ、レンツロ付着性を下記のようにして調べた。結果を表8に示した。

〔レンツロ付着性〕ペーストが歯科用根管充填材料の充填用器具（レンツロ）に均一に付着する材料を付着性良好とした。

【0082】

【表8】

| 液成分 | 実施例36 | 実施例37 | 実施例38 | 実施例39 | 実施例40 | 比較例28 | 比較例29 |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--|
| | 表5の緩衝溶液(1)にCMCNaを2.5重量%の濃度で添加した緩衝溶液 | 表5の緩衝溶液(2)にCMCNaを2.5重量%の濃度で添加した緩衝溶液 | 表5の緩衝溶液(2)に7-PCANaを6重量%の濃度で添加した緩衝溶液 | 表5の緩衝溶液(4)にCMCNaを2.5重量%の濃度で添加した緩衝溶液 | 表5の緩衝溶液(4)に7-PCANaを6重量%の濃度で添加した緩衝溶液 | 蒸留水にCMCNaを2.5重量%の濃度で添加した緩衝溶液 | 20mM-H ₃ PO ₄ 水溶液にCMCNaを2.5重量%の濃度で添加した緩衝溶液 |
| 粉液重量比 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| 練和操作性 | 非常に良好 | 非常に良好 | 非常に良好 | 非常に良好 | 非常に良好 | 悪い | 悪い |
| 付着性 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 付着せず | 付着せず |
| 硬化時間 | 40分 | 15分 | 15分 | 8分 | 8分 | 硬化せず | 硬化せず |
| ベースト近傍のpH | 練和5分後 | 8.56 | 8.57 | 8.33 | 8.34 | 13.15 | 12.30 |
| | 練和20分後 | 8.70 | 8.67 | 8.47 | 8.11 | 13.34 | 12.51 |

(注) CMCNaはカルボキシメチルセルロースナトリウムである。
7-PCANaは(ガンマ)ポリグルタミン酸ナトリウムである。

【0083】第二リン酸根と有機酸根を含む溶液でTeDCPDを練和すると若干の粘りを生じるが、表8にみるように、カルボキシメチルセルロースナトリウムやポリグルタミン酸ナトリウムを含むNa₂HPO₄-クエン酸系またはNa₂HPO₄-リンゴ酸系の緩衝溶液は、曳糸性を引き出す溶液として非常に優れていた。蒸留水、20mM-H₃PO₄水溶液へのカルボキシメチルセルロースナトリウムの添加は、操作性をより悪化させる上、硬化性の消失にまで至った。

【0084】カルボキシメチルセルロースナトリウムや

ポリグルタミン酸ナトリウムのような増粘剤を使用して液の粘度を高める場合、粘性はpHの影響を強く受けることが知られている。そのような増粘剤は中性域付近で増粘効果が顕著であるので、同増粘剤を強い塩基性を示すペーストに用いても効果がない。これに対し、練和すると瞬時にペースト近傍のpHが弱塩基性で安定化する硬化性材料の液成分である第二リン酸根-有機酸根系緩衝溶液に上記増粘剤を添加することは増粘効果さらにはペーストに曳糸性を持たせるために有用である。

【0085】

【発明の効果】この発明の硬化性材料は、練と操作性に優れ、ペーストの均一な充填性に優れ、適度な硬化時間に調節可能であり、生体に充填した直後の充填部近傍のpHが弱塩基性域であり、生物学的に生体硬組織と一体化しうるものである。硬化性材料が増粘剤をも有すると、材料の練と操作性がさらに向上するという利点がある。

【0086】硬化性材料がX線造影剤をも有すると、生体硬組織への転化をX線撮影により追跡することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1および比較例4、5の硬化性材料の硬化物についてのX線回折装置によるチャートを表す。

【図2】実施例1および比較例4、5の硬化性材料の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図3】実施例2、5および比較例6～8の硬化性材料の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図4】液成分の種類を変えた場合（実施例31および比較例21～25の材料）の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図5】実施例31の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図6】実施例32の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペ

ースト近傍のpHの変動を示す。

【図7】比較例21の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図8】比較例23の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図9】比較例24の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図10】比較例25の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

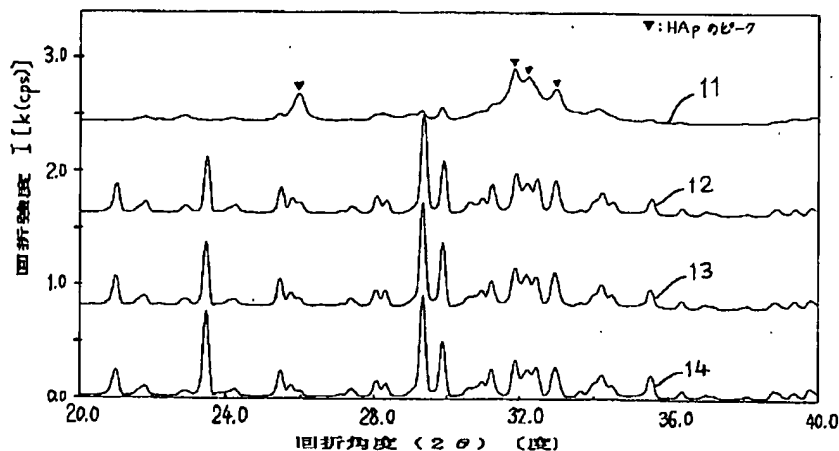
【図11】比較例26の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

【図12】比較例27の材料と、この材料において粉成分の種類を変えた場合の練和開始からの時間経過によるペースト近傍のpHの変動を示す。

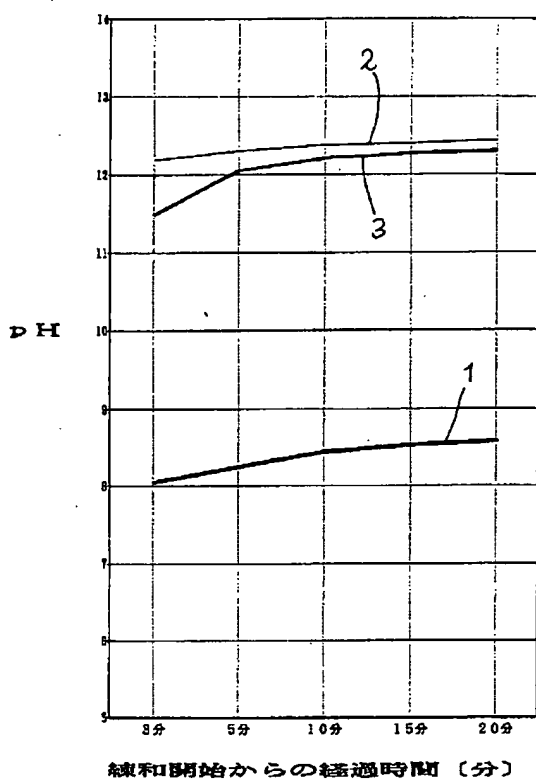
【符号の説明】

- 1 実施例1のデータ
- 4 実施例2のデータ
- 5 実施例5のデータ
- 11 実施例1のデータ
- 31 実施例31のデータ
- TeDCPD TeDCPDのデータ

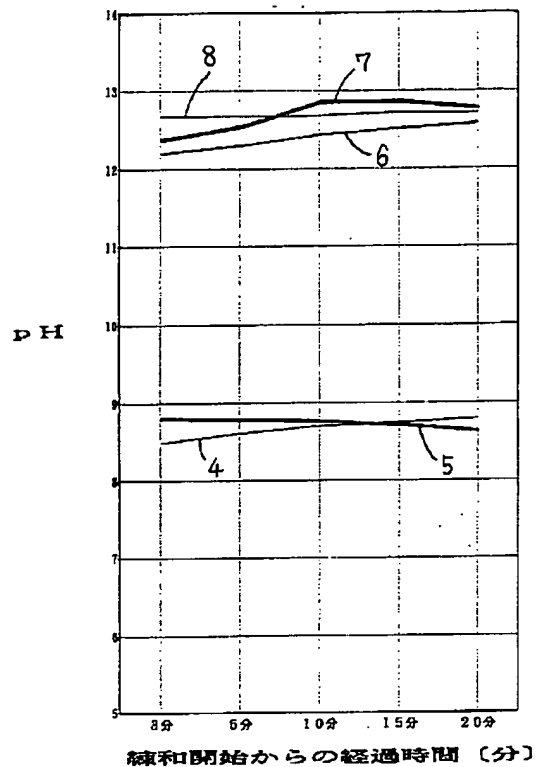
【図1】



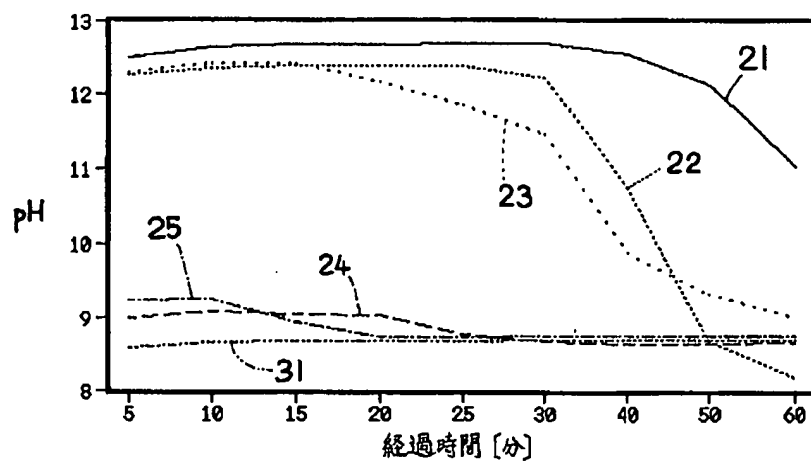
【図2】



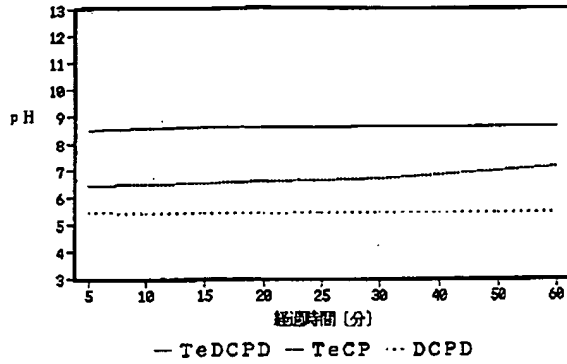
【図3】



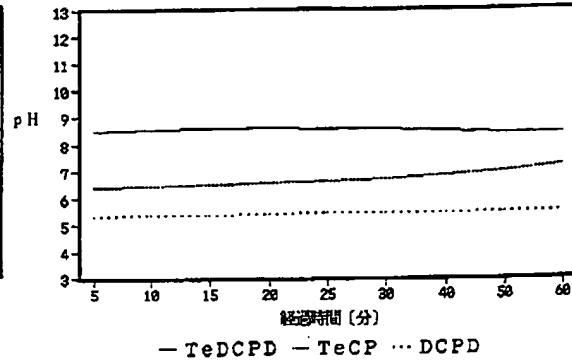
【図4】



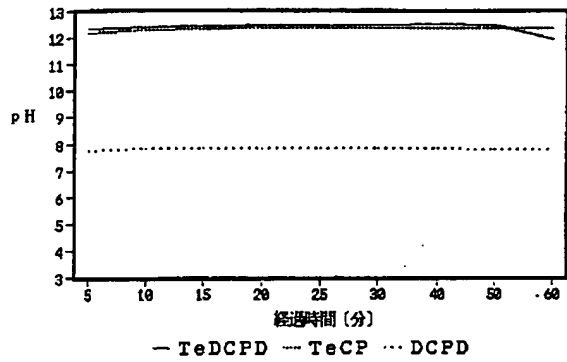
【図5】



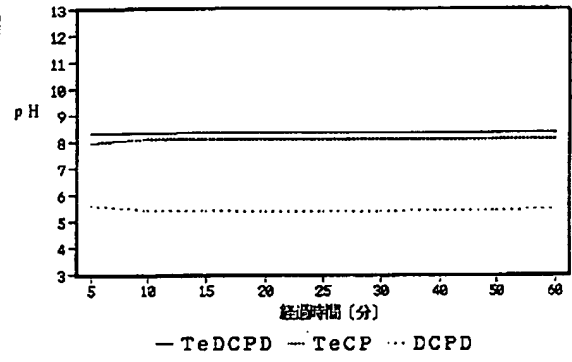
【図6】



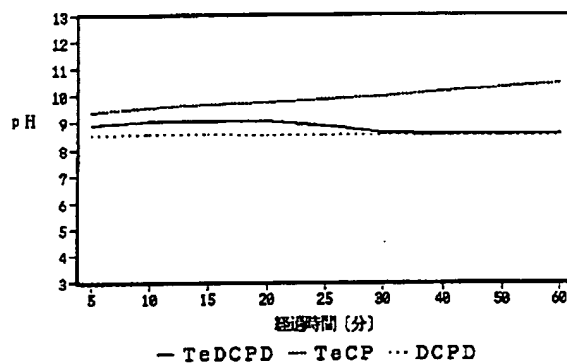
【図7】



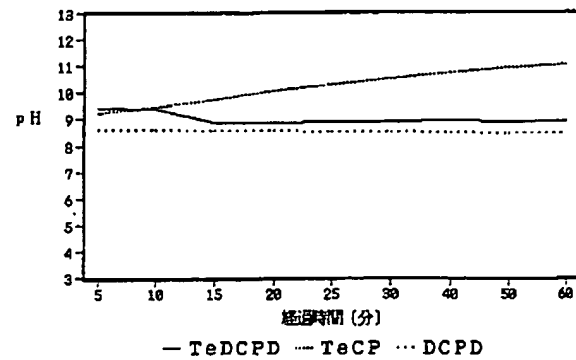
【図8】



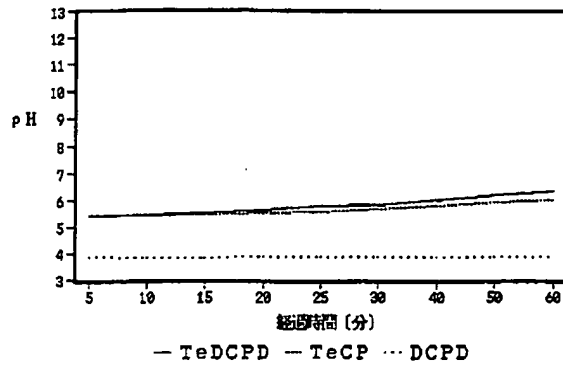
【図9】



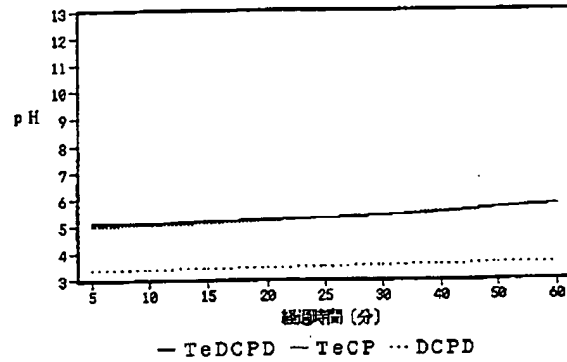
【図10】



【図11】



【図12】



フロントページの続き

(72)発明者 杉原 富人
 大阪府八尾市二俣2丁目22番地 新田ゼラ
 チン株式会社大阪工場内